

## Artigo de Revisão / Review Article

# Efeitos Ginecológicos do "Tamoxifeno": Contributo da Radiologia

## *Tamoxifen Gynecological Side Effects: The Role of Imaging*

Dulce Antunes<sup>1</sup>, Teresa Margarida Cunha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar de Radiologia – Serviço de Imagiologia, Hospital de Santa Maria  
Directora do Serviço: Dr.<sup>a</sup> Isabel Távora

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Radiologia – Serviço de Radiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil  
Director do Serviço: Dr. José Venâncio

### Resumo

O "Tamoxifeno" (TAM) é a terapêutica anti-estrogénica de escolha nas doentes com cancro da mama. Os efeitos proliferativos do TAM em idade pós-menopausa têm sido associados a hiperplasia, pólipos, carcinoma e sarcoma do endométrio. As doentes tratadas com TAM têm também maior incidência de leiomiomas, adenomiose e endometriose, assim como maior risco de quistos do ovário. O método de primeira linha na vigilância das mulheres sob TAM é a ecografia transvaginal (US-TV). O endométrio apresenta-se frequentemente espessado e com áreas quísticas, aspectos passíveis de melhor caracterização por histerossonografia e ressonância magnética. Nas imagens ponderadas em T2, um endométrio espessado e heterogéneo com captação de aspecto reticulado e a opacificação da interface endométrio-miométrio associam-se a lesões de pior prognóstico (pólipos, hiperplasia atípica e neoplasia). O conhecimento dos efeitos ginecológicos do TAM e da sua tradução radiológica promove o diagnóstico precoce e adequado encaminhamento destas doentes.

### Palavras-chave

Tamoxifeno; Pólipo Endometrial; Carcinoma Endometrial; Adenomiose.

### Abstract

"Tamoxifen" (TAM) is the anti-estrogenic treatment of choice for breast cancer patients. The proliferative effects of postmenopausal TAM have been associated with endometrial hyperplasia, polyps, endometrial carcinoma and endometrial sarcoma. TAM treated patients also have higher incidence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis, as increased risk of ovarian cysts. Transvaginal ultrasound (TVS) is the first line imaging modality in the surveillance of women treated with TAM. The commonest endometrial pattern is thickening with cystic areas, features that can be better characterized by hysterosonography or magnetic resonance. On T2-WI thickened and heterogeneous endometrium with lattice-like enhancement, as the enhancement of the endometrial-miometrial interface have been associated with worse prognosis (polyps, atypical hyperplasia, cancer). The knowledge of the gynecological effects of TAM and their imaging features promotes early diagnosis and adequate orientation of these patients.

### Key-words

Tamoxifen; Endometrial Polyp; Endometrial Carcinoma; Adenomyosis.

## Introdução

O "Tamoxifeno" (TAM) é um modulador selectivo dos receptores de estrogénios (MSRE), com actividade anti-estrogénica na mama e efeitos estrogénicos em outros tecidos (Tabela 1), amplamente utilizado no tratamento e na prevenção do cancro da mama. A vigilância das doentes

tratadas com TAM é controversa: o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) recomenda vigilância clínica mas vários estudos têm revelado que muitas doentes são avaliadas anualmente com ecografia transvaginal (US-TV) ou biópsia endometrial [1].

O conhecimento dos aspectos radiológicos dos efeitos ginecológicos do TAM é crucial para o diagnóstico atempado e adequada orientação terapêutica destas doentes.

**Tabela 1 – Efeitos ginecológicos do TAM**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia e atrofia endometrial quística</li> <li>• Pólipos endometriais</li> <li>• Carcinoma/Sarcoma endometrial</li> <li>• Leiomiomas</li> <li>• Quistos miometriais</li> <li>• Adenomiose</li> <li>• Quistos do ovário</li> <li>• Efeitos tróficos no colo do útero e epitélio vaginal*</li> </ul>
--

\*Alterações de natureza histopatológica que, uma vez sem tradução radiológica, não serão detalhadas nesta revisão.

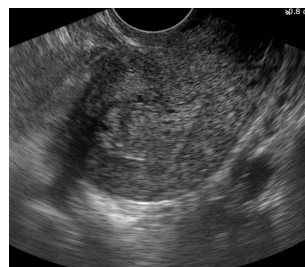
## Alterações endometriais

Os efeitos mais deletérios do TAM devem-se à sua acção proliferativa sobre o endométrio. Globalmente as patologias endometriais (hiperplasia, pólipos, carcinoma e sarcoma) foram identificadas em cerca de 36% das doentes pós-menopausa sob terapêutica com TAM. A probabilidade de ocorrência destes efeitos parece relacionar-se com a maior duração do tratamento, dose cumulativa do fármaco, metrorragias e a existência de lesões endometriais pré-tratamento [5].

### 1. Pólipos endometriais

Os pólipos endometriais são a alteração endometrial mais frequentemente encontrada nas doentes sob terapêutica com TAM (Figuras 1 a 3) [5]. Os pólipos associados ao TAM:

- surgem em 8-36% das mulheres tratadas com este fármaco (versus 0-10% das mulheres não expostas)[4];
- tendem a ser múltiplos e de maiores dimensões (Figuras 5 e 6) compativamente com as mulheres não expostas ao TAM (5 versus 0,5-3cm);
- distinguem-se histologicamente pela combinação da actividade proliferativa (dilatação glandular quística), diferenciação epitelial aberrante (metaplasia) e condensação do estroma peri-glandular;
- são de remoção histeroscópica mais laboriosa do que os pólipos encontrados nas mulheres não expostas ao TAM;



**Fig. 1 – Pós-menopausa, TAM durante 3 anos, sem metrorragia;** US-TV: pólipo endometrial implantado posteriormente.



**Fig. 2 – Pré-menopausa, TAM nos últimos 22 meses; sem metrorragia;** US-TV: endométrio fino; cavidade endometrial distendida por um pólipo com áreas quísticas, medindo 24x24x15mm confirmado histologicamente.

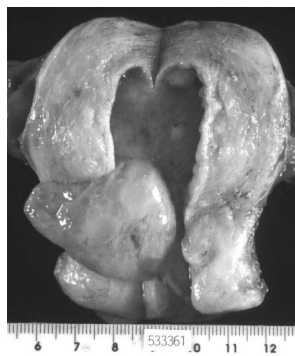
- a elevada taxa de malignidade, estimada em cerca de **3-11%** versus 0,5% na população geral (Figuras 4, 7 e 9) e o potencial de progressão para **Tumores Müllerianos Místos Malignos** (Figura 8) determina que, mesmo nas doentes assintomáticas, se proceda à ressecção da lesão.



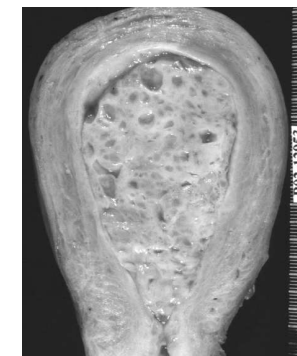
**Fig. 3 – Pós-menopausa, TAM nos últimos 5 anos, sem metrorragia;** US-TV: pequeno pólipo na vertente antero-lateral do endométrio; líquido na cavidade endometrial.



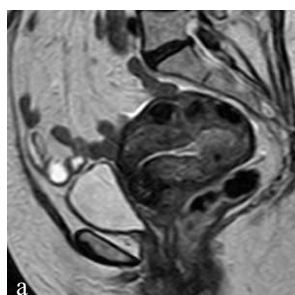
**Fig. 4 – Pós-menopausa, TAM durante 5 anos até há 6 meses; sem metrorragia;** US-TV: espessamento endometrial nodular com áreas quísticas; Histopatologia: pólipo com hiperplasia endometrial e metaplasia mucinosa (por vezes associado a carcinoma).



**Fig. 5 – Peça de histerectomia:** pólipo fibroglandular.



**Fig. 6 – Peça de histerectomia em secção:** pólipo endometrial atrofico quístico.



**Fig. 7 – Pós-menopausa, TAM durante 2 anos, sem metrorragia;** Imagens de RM ponderadas em T2 nos planos sagital (a) e axial (b): lesão polipóide do endométrio posterior, sem sinais de invasão da metade externa do miométrio. Histopatologia: *Adenocarcinoma do endométrio com invasão da metade interna do miométrio.*

## 2. Neoplasia endometrial

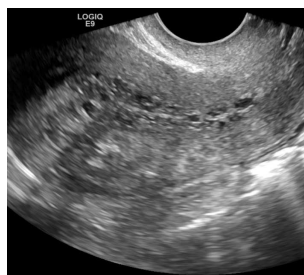
O risco de neoplasia endometrial associado ao TAM é estimado em cerca de 1,3 -7,5% [4]. O risco aumenta com a duração do tratamento (significativamente maior para períodos de exposição iguais ou superiores a 5 anos) e dose cumulativa do fármaco e não diminui após a cessação do TAM. O prognóstico destas lesões é controverso, admitindo-se a associação com formas mais avançadas da doença e histologias desfavoráveis (Figuras 7 e 9). Vários estudos documentam também maior incidência de Tumores Müllerianos Mistos Malignos, incluindo carcinosarcoma uterino, nas doentes tratadas com TAM comparativamente com as mulheres não expostas (Figuras 8 e 10) [5, 6].

## 3. Atrofia quística/hiperplasia endometrial

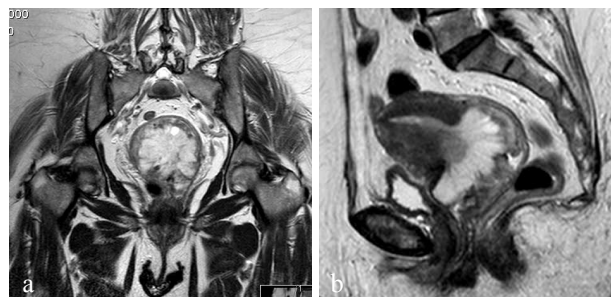
O mecanismo de acção do TAM é complexo e alguns tecidos sofrem efeitos agonistas e antagonistas síncronos. No endométrio, embora estejam melhor caracterizados os efeitos proliferativos do TAM, pode ocorrer antagonismo simultâneo dos receptores de estrogénios e consequente atrofia endometrial. Estima-se que a atrofia endometrial quística ocorra em aproximadamente 29% das mulheres pós-menopausa medicadas com TAM [8]. Histologicamente esta entidade traduz-se por áreas quísticas revestidas de epitélio atrófico e estroma periglandular denso. A tradução ecográfica é inespecífica e

inclui endométrio de espessura normal ou aumentada, podendo os milimétricos quistos ter ou não expressão radiológica (Figura 11).

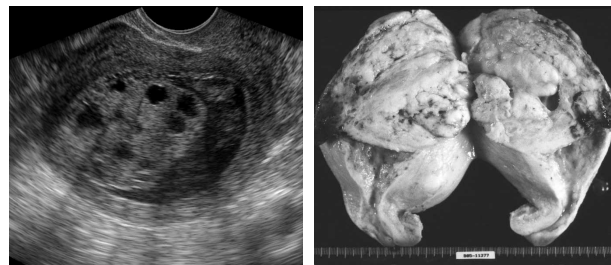
A hiperplasia endometrial traduz um endométrio morfológicamente anormal, de tipo proliferativo e pode ser classificada quanto à existência de atipia e consoante a arquitectura glandular. Alguns autores consideram que o diagnóstico de hiperplasia pressupõe o aumento de volume do endométrio, sendo este e eventuais pequenos quistos os únicos sinais radiológicos desta entidade (Figura 12). A identificação precoce é relevante na medida em que cerca de 23% das hiperplasias atípicas progridem para carcinoma



**Fig. 11 – Pós-menopausa, TAM durante 5 meses, metrorragia;** US-TV: endométrio espessado (10mm), hiperecogénico, com pequenos quistos, sugerindo atrofia quística.

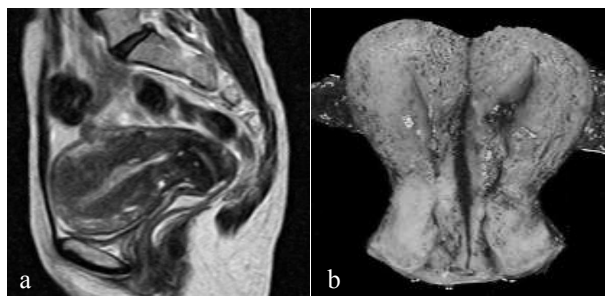


**Fig. 8 – Pós-menopausa, TAM durante 5 anos, metrorragia;** Imagens de RM ponderadas em T2 nos planos axial do colo (a) e sagital (b): volumoso tumor, acentuadamente hiperintenso, implantado no endométrio anterior e fazendo protusão para o canal cervical; Histopatologia: *carcinossarcoma endometrial*.



**Fig. 9 – Pós-menopausa, TAM nos últimos 7 meses, sem metrorragia;** US-TV: espessamento nodular do endométrio, hiperecogénico e com áreas quísticas; líquido endometrial; Histopatologia: *pólipo endometrial com focos de adenocarcinoma seroso*.

**Fig. 10 – Peça de hysterectomia em secção:** tumor mülleriano misto maligno em doente sob TAM com metrorragias.



**Fig. 12 – Pré-menopausa, TAM durante 5 anos, dismenorreia sem metrorragia;** US-TV prévia revelou globosidade uterina e espessamento endometrial; T2 sagital (a): Útero de dimensões aumentadas, com espessamento da zona junctional e endométrio regular de 7mm espessura; (b): **Peça de hysterectomia em secção:** *hiperplasia endometrial simples e adenomiose*.

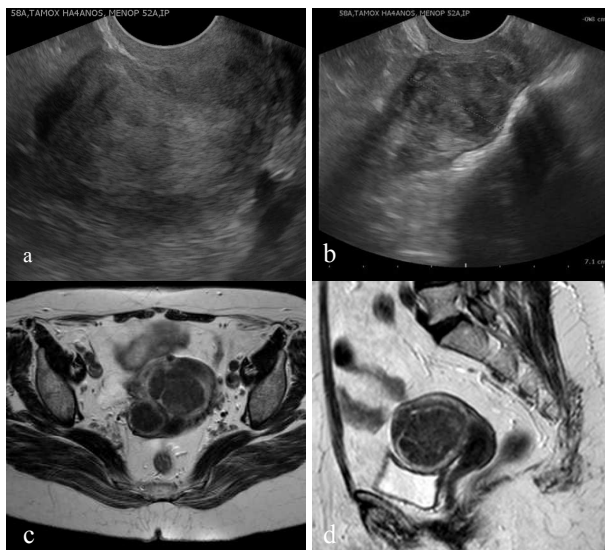
endometrial. As doentes tratadas com TAM têm elevada incidência de hiperplasia endometrial, simples ou complexa e com ou sem atipia [5] (1.3 a 20% versus 0-10% nas mulheres não expostas [4]).

## Alterações do miométrio

### 1. Leiomiomas

As mulheres pós-menopausa tratadas com TAM têm maior incidência de leiomiomas. Admite-se também que o TAM se associa a um crescimento mais rápido destas lesões, não estando contudo documentada qualquer diferença na histologia das mesmas comparativamente com as mulheres não expostas ao TAM [4]. A US-TV nem sempre é suficiente para o diagnóstico diferencial entre leiomioma intra-murais/ sub-mucosos e as lesões endometriais sendo frequentemente necessário recorrer à histerosonografia (HSG) ou RM para melhor caracterização (Figura 13).

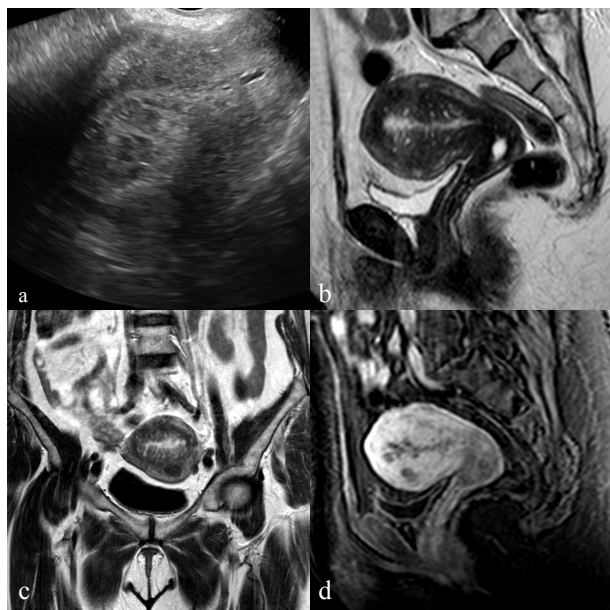




**Fig. 13 – Pós-menopausa, TAM durante 5 meses, sem metrorragia;** US-TV (a, b): espessamento endometrial nodular sugerindo pólipos endometrial; Imagens de RM ponderadas em T2 nos planos axial (c) e sagital (d): leiomioma intramural anterior, com endométrio fino sem alterações na histologia.

## 2. Adenomiose

A exposição ao TAM associa-se a uma incidência de adenomiose 3 a 4 vezes superior [7], sendo o fármaco também associado a maior risco de endometriose (Figura 14).

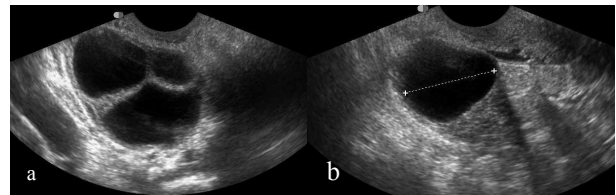


**Fig. 14 – Pós-menopausa, TAM durante 7 meses, sem metrorragia;** US-TV (a): útero globoso, com heterogeneidade miometrial difusa e quistos milimétricos; dúvida acerca da espessura endometrial; Imagens de RM ponderadas em T2 nos planos sagital (b) e axial do corpo do útero (c) e em T1 após Gadolínio em estudo dinâmico no plano sagital com saturação da gordura (d): espessamento da zona juncional com pequenos quistos e endométrio fino; leiomioma em topografia anterior no corpo uterino.

## Alterações ováricas

### 1. Hiperestimulação ovárica

Cerca de 15% das mulheres pré-menopausa sob terapêutica com TAM desenvolvem quistos do ovário [7]. Quistos uniloculares, de dimensões inferiores a 5cm (Figura 15) e assintomáticos devem ser abordados conservadoramente [1] e frequentemente desaparecem após a suspensão do tratamento. Quistos de grande dimensão poderão requerer terapêutica pelo risco de torção do ovário. O diagnóstico diferencial das lesões quísticas complexas com neoplasia primária do ovário e metástase de carcinoma da mama é particularmente relevante nas doentes com mutações dos genes BRCA1 e 2.

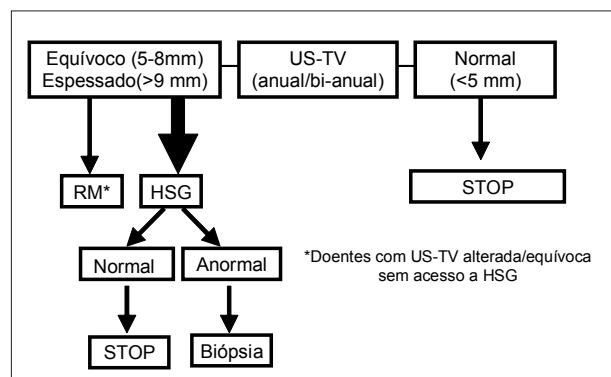


**Fig. 15 – Pré-menopausa, TAM durante 18 meses; US-TV (a, b):** lesões quísticas puras do ovário direito (<5cm).

## Vigilância radiológica

Os testes de rastreio têm-se revelado pouco eficazes no diagnóstico precoce das neoplasias endometriais [5]. A ACOG considera não existir evidência que sustente a elaboração de *guidelines* para a vigilância das doentes pós-menopausa sob terapêutica com TAM e não recomenda o recurso às técnicas de imagem na ausência de sintomatologia [1]. No entanto vários investigadores têm recomendado vigilância imagiológica das doentes assintomáticas e constata-se que cerca de 50% destas mulheres são submetidas a avaliação endometrial regular por US-TV ou biópsia [1,2].

A figura 16 resume um dos possíveis algoritmos de vigilância, que sugere a US-TV como primeiro método de imagem e caracterização do endométrio de espessura superior a 4 mm, preferencialmente por HSG ou, na indisponibilidade da mesma, por RM.



**Fig. 16 – Algoritmo para a vigilância radiológica das mulheres pós-menopausa sob terapêutica com TAM [3].**

## 1. Ecografia transvaginal

A ecografia transvaginal tem sido usada como método de primeira linha na vigilância das doentes sob terapêutica com TAM. A sua utilização é contudo questionável pela elevada taxa de falsos positivos [9] e o limite máximo para a espessura endometrial normal mantém-se controverso: a maioria dos autores considera 5 mm embora alguns aceitem que valores de espessura até 10 mm possam estar dentro da normalidade [4,9].

Os padrões endometriais mais comuns por este método de imagem são:

- endométrio de espessura normal ou aumentada, hiperecogénico com pequenas áreas quísticas (Figura 17) é o mais característico da exposição ao TAM e comumente designado “padrão em queijo suíço”; estes aspectos poderão traduzir proliferação endometrial, lesão polipóide ou atrofia quística do endométrio;
- espessamento de predomínio sólido, homogéneo ou heterogéneo (Figura 18), que poderá traduzir proliferação, hiperplasia, pólipos ou neoplasia endometrial.

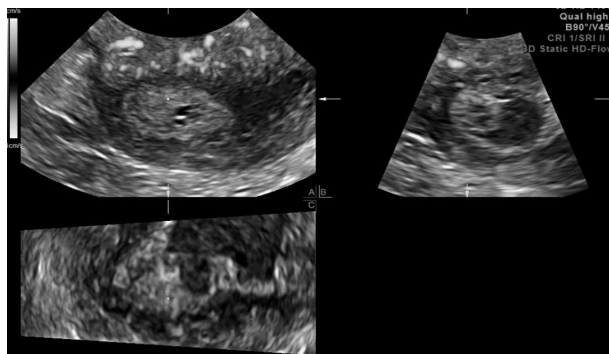
O estudo Eco Doppler poderá aumentar a especificidade do diagnóstico das lesões polipóides pela identificação do pedículo vascular (Figura 19).



**Fig. 17** – Pós-menopausa, TAM durante 2 anos, sem metrorragia; TV-US: endométrio espessado, hiperecogénico com áreas quísticas; Histopatologia: *pólipo endometrial quístico atrofico*.



**Fig. 18** – Pós-menopausa, TAM durante 5 anos, sem metrorragia; TV-US: espessamento nodular sólido do endométrio; pequena quantidade de líquido na cavidade endometrial.



**Fig. 19** – US-TV, reconstruções 3D: pólipo endometrial com áreas quísticas e pequeno hematoma; o padrão Doppler é compatível com implantação na parede antero-lateral direita.

## 2. Histerossonografia

Quando a US-TV revela espessura endometrial igual ou superior a 8 mm a histerossonografia (HSG) é um método com elevada sensibilidade (100%) e valor preditivo

positivo (95%) na caracterização endometrial, com bom desempenho no diagnóstico diferencial das lesões endometriais e sub-endometriais e na definição das lesões sésseis e pediculadas do endométrio.

Os padrões endometriais mais comuns por este método de imagem são:

- endométrio irregular com áreas quísticas e pequenos quistos sub-endometriais, traduzindo atrofia endometrial quística;
- tumor sésseil ou pediculado, de predomínio sólido e hiperecogénico, podendo apresentar áreas quísticas, aspectos que impõem diagnóstico diferencial entre pólipo fibroglandular e neoplasia endometrial.

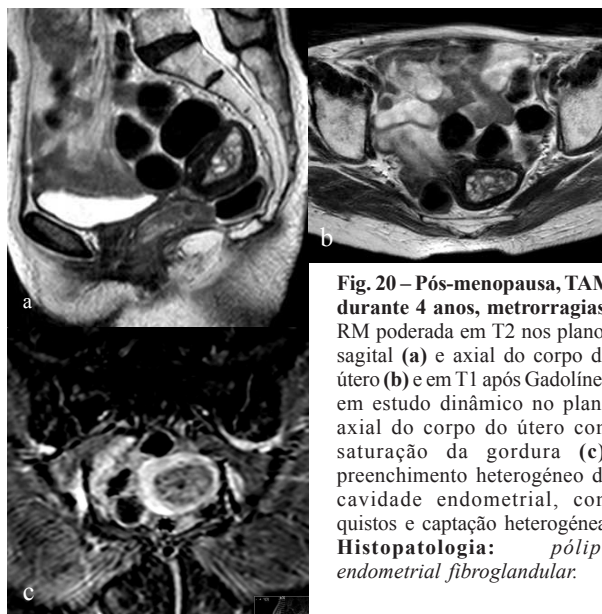
## 3. Ressonância Magnética

A RM está indicada nas doentes cuja US-TV revela endométrio de espessura aumentada ou equívoca (5-9 mm), que não possam ser submetidas a HSG (por estenose cervical ou indisponibilidade da técnica).

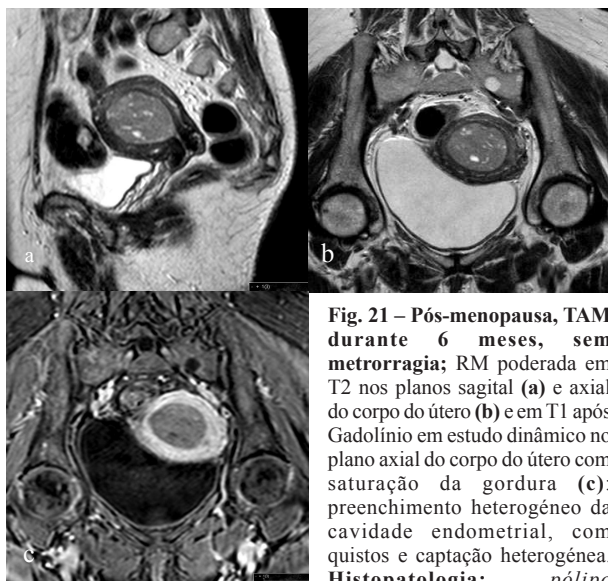
A RM tem maior especificidade na avaliação endometrial do que as técnicas ecográficas e permite avaliar a extensão loco-regional da doença invasiva.

Os padrões endometriais mais comuns por este método de imagem são:

- espessura média de 5mm, com hipersinal homogéneo nas imagens ponderadas em T2 e opacificação da interface endométrio/miométrio, com vazio de sinal luminal na ponderação T1 após injeção de gadolínio; estes aspectos são compatíveis endométrio atrofico e/ou proliferativo;
- espessura média de 18 mm, com sinal heterogéneo na ponderação T2, opacificação da interface endométrio/miométrio e opacificação reticulada da cavidade endometrial nas imagens ponderadas em T1 após injeção de contraste endovenoso; estas alterações traduzem proliferação endometrial de natureza neoplásica ou polipóide fibroglandular (Figuras 20 e 21);



**Fig. 20** – Pós-menopausa, TAM durante 4 anos, metrorragias; RM ponderada em T2 nos planos sagital (a) e axial do corpo do útero (b) e em T1 após Gadolínio em estudo dinâmico no plano axial do corpo do útero com saturação da gordura (c): preenchimento heterogéneo da cavidade endometrial, com quistos e captação heterogénea. **Histopatologia:** *pólipo endometrial fibroglandular*.



**Fig. 21 – Pós-menopausa, TAM durante 6 meses, sem metrorragia;** RM poderada em T2 nos planos sagital (a) e axial do corpo do útero (b) e em T1 após Gadolínio em estudo dinâmico no plano axial do corpo do útero com saturação da gordura (c): preenchimento heterogêneo da cavidade endometrial, com quistos e captação heterogênea. **Histopatologia:** *pólipo endometrial fibroglandular.*

- quistos sub-endometriais característicos da atrofia endometrial quística.

## Conclusões

Embora não haja actualmente orientações claras para a vigilância dos efeitos ginecológicos do TAM em mulheres assintomáticas a US-TV é o método diagnóstico de primeira linha. As alterações mais frequentes são espessamento endometrial, muitas vezes com áreas quísticas e sinais de adenomiose. Estes aspectos são contudo muito inespecíficos e frequentemente requerem esclarecimento subsequente, por HSG ou biópsia endometrial. A RM está indicada particularmente nas situações que há sinais radiológicos ou histopatológicos de malignidade e quando a HSG não é exequível.

## Bibliografia

1. Ochi, J.; Hayakawa, K.; Moriguchi, Y.; Urata, Y.; Yamamoto, A.; Kawai, K. - *Uterine changes during tamoxifen, toremifene, and other therapy for breast cancer: evaluation with magnetic resonance imaging.* Jpn J Radiol, 2010, 28: 430-436.
2. ACOG committee opinion. No 336: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol, 2006, 107:1475-8.
3. Polin, S. A.; Ascher, S. M. - *The effect of tamoxifen on the genital tract.* Cancer Imaging, 2008, 8:135-145.
4. Ascher, S. M.; Imaoka, I.; Lage, J. - *Tamoxifen-induced Uterine Abnormalities: The Role of Imaging.* Radiology, 2000, 214:29-38.
5. Cohen, I. - *Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment.* Gynecol Oncol, 2004, 94:256-266.
6. Kaleli, S.; Calay, Z.; Altinok, T.; Kösebay, D. - *Endometrial mixed müllerian tumor with heterologous elements following tamoxifen therapy for breast cancer: a case report and literature review.* Eur J of Obstet & Gynecol Reprod Biol, 2002, 101:204-208.
7. Konefka, E.; Konefka, T.; Jassem, J. - *The effects of tamoxifen on the female genital tract.* Cancer Treat Rev, 2004, 30:291-301.

8. McGonigle, K.F.; Shaw, S.L.; Vasilev, S.A.; Odommaryon, T.; Roy, S.; Simpson, J. F. et al. - *Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy.* Am J Obstet Gynecol, 1998, 178:1145-1150.

9. Markovitch, O.; Tepper, R.; Fishman, A.; Shapira, J.; Aviram, R.; Cohen, I. - *The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients.* Gynecol Oncol, 2004, 95: 456-462.

10. Mocanu, E.; Harrison, R. F. - *Tamoxifen in gynaecology.* Rev Gynecol Pract, 2004, 4:37-45.

## Correspondência

Dulce Antunes  
Serviço de Imagiologia Geral  
CHLN – Hospital St Maria  
Av. Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
e-mail: dulceantu@gmail.com